

12. 2. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 05 MAR 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 3月31日

出 願 番 号
Application Number: 特願 2003-094176
[ST. 10/C]: [JP 2003-094176]

出 願 人
Applicant(s): 帝人株式会社

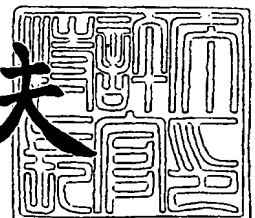
JP 04/1453

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月 6日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 P36768
【提出日】 平成15年 3月31日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C08F 12/08
C08G 63/02
C08G 63/06
C08G 63/181
C08G 64/04
D04H 1/72
D04H 3/00

【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町 2 番 1 号 帝人株式会社 岩国研究センター内

【氏名】 三好 孝則

【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町 2 番 1 号 帝人株式会社 岩国研究センター内

【氏名】 小村 伸弥

【発明者】

【住所又は居所】 山口県岩国市日の出町 2 番 1 号 帝人株式会社 岩国研究センター内

【氏名】 峯松 宏昌

【特許出願人】

【識別番号】 000003001

【氏名又は名称】 帝人株式会社

【代理人】

【識別番号】 100099678

【弁理士】

【氏名又は名称】 三原 秀子

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2003- 34779

【出願日】 平成15年 2月13日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010250

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0203001

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 多孔質繊維、多孔質繊維積層体およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 疎水性溶媒に溶解可能なポリマー (A) と複数の水酸基を有する有機化合物 (B) よりなり、平均繊維径が $0.1 \sim 50 \mu\text{m}$ 、空隙率が少なくとも 5 % である多孔質繊維。

【請求項 2】 該疎水性溶媒がハロゲン元素含有炭化水素である請求項 1 記載の多孔質繊維。

【請求項 3】 該有機化合物 (B) の数平均分子量が 62 以上 300 以下である請求項 1 または 2 に記載の多孔質繊維。

【請求項 4】 該疎水性溶媒が、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、ブロモホルムよりなる群から少なくとも 1 種選ばれる請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の多孔質繊維。

【請求項 5】 該疎水性溶媒に溶解可能なポリマー (A) がポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレートよりなる群から少なくとも 1 種選ばれる請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の多孔質繊維。

【請求項 6】 疎水性溶媒に溶解可能なポリマー (A) と複数の水酸基を有する有機化合物 (B) よりなり、平均繊維径が $0.1 \sim 50 \mu\text{m}$ 、空隙率が少なくとも 5 % である多孔質繊維からなる繊維積層体。

【請求項 7】 該疎水性溶媒がハロゲン元素含有炭化水素である請求項 6 記載の繊維積層体。

【請求項 8】 該有機化合物 (B) の数平均分子量が 62 以上 300 以下である請求項 6 または 7 に記載の繊維積層体。

【請求項 9】 該疎水性溶媒が、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、ブロモホルムよりなる群から少なくとも 1 種選ばれる請求項 6 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の繊維積層体。

【請求項 10】 該疎水性溶媒に溶解可能なポリマー (A) がポリ乳酸、ポ

リカプロラクトン、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレートよりなる群から少なくとも1種選ばれる請求項6～9のいずれか1項に記載の繊維積層体。

【請求項11】 疎水性溶媒に溶解可能なポリマー（A）と複数の水酸基を有する有機化合物（B）を疎水性溶媒に溶解した溶液を製造する段階と、前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階、および捕集基板に累積される繊維積層体を得る段階を含む請求項6～10のいずれか1項に記載の繊維積層体の製造方法。

【請求項12】 該疎水性溶媒がハロゲン元素含有炭化水素である請求項11に記載の繊維積層体の製造方法。

【請求項13】 該疎水性溶媒が、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、ブロモホルムよりなる群から少なくとも1種選ばれる請求項11または12に記載の繊維積層体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は疎水性溶媒に溶解可能なポリマーと複数の水酸基を含有する有機化合物を主成分とする多孔質繊維、繊維積層体、およびその製造方法に関する。更に詳しくは、凝固液を必要とせずに形成された多孔質繊維、およびそれよりなる繊維、繊維積層体、およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

再生医療分野においては、細胞を培養する際に基材として多孔体が用いられることがある。多孔体としては凍結乾燥による発泡体や繊維構造体が知られている（例えば、非特許文献1参照。）。これら多孔体は細胞との親和性や生体内分解性、安全性などが必要とされる。

【0003】

また手術用縫合糸などに用いられるポリグリコール酸は優れた生体適合性と生体内分解性、安全性を有しており、ポリグリコール酸からなる繊維構造体を基材

に用いることが検討されている（例えば、非特許文献1参照。）。しかしながら、これら通常の方法で得られる繊維構造体は繊維径が大きすぎるため、細胞が接着できる面積は不十分であり、表面積を大きくするためにより繊維径の小さい繊維構造体が望まれていた。

【0004】

一方繊維径の小さい繊維構造体を製造する方法として、静電紡糸法は公知である（例えば、特許文献1および2参照。）。静電紡糸法は、液体、例えば繊維形成物質を含有する溶液等を電場内に導入し、これにより液体を電極に向かって曳かせ、繊維状物質を形成させる工程を包含する。普通、繊維形成物質は溶液から曳き出される間に硬化させる。硬化は、例えば冷却（例えば、紡糸液体が室温で固体である場合）、化学的硬化（例えば、硬化用蒸気による処理）、または溶媒の蒸発などにより行われる。また、得られる繊維状物質は、適宜に配置した受容体上に捕集され、必要ならばそこから剥離することも出来る。また、静電紡糸法は不織布状の繊維状物質を直接得ることが出来るため、一旦繊維を製糸した後、さらに繊維構造体を形成する必要がなく、操作が簡便である。

【0005】

静電紡糸法によって得られる繊維構造体を、細胞を培養する基材に用いることは公知である。例えばポリ乳酸よりなる繊維構造体を静電紡糸法により形成し、この上で平滑筋細胞を培養することにより血管の再生が検討されている（例えば、非特許文献2参照。）。しかしながら、これら静電紡糸法を用いて得られた繊維構造体は、繊維径が細いために繊維間の距離が短い緻密な構造をとりやすい。これを細胞培養する基材（足場）として用いると、培養が進むにつれて繊維構造体を形成している一本一本の繊維表面に、培養された細胞が堆積され繊維の表面が厚く覆われてしまう。その結果、繊維構造体の内部にまで栄養分などを含む溶液が十分に移動することが困難であり、繊維構造体の表面近傍でしか細胞培養が出来ないことがあった。

【0006】

細胞培養中に、繊維構造体を形成している繊維の極表面にまで栄養分などを含む溶液を容易に移動できるようにする方法として、繊維構造体を形成する繊維自

体を多孔質繊維にする方法が考えられる。例えば、揮発性溶媒を含む溶液を用いた静電紡糸法により繊維表面に規則的な孔を有する繊維構造体を形成する方法が報告されている（非特許文献3および特許文献3参照。）。しかしながら、この方法では繊維表面が孔を有するのみで、繊維の内部まで多孔質化することは困難である。

【0007】

また、親水性高分子と疎水性高分子を含む溶液から静電紡糸法により繊維構造体を形成し、得られた繊維構造体を水に浸漬することで親水性高分子を抽出して多孔質繊維を形成する方法も報告されている（非特許文献4および特許文献3参照。）。しかしながらこの方法では、水による浸漬処理が必要となり操作が煩雑である。また、最終的に得られた多孔質繊維は実質的に疎水性高分子のみからなり、繊維構造体の親水性を制御することは出来ない。

【0008】

【特許文献1】

特開昭63-145465号公報

【0009】

【特許文献2】

特開2002-249966号公報

【0010】

【特許文献3】

WO02/16680号公報

【0011】

【非特許文献1】

大野典也、相澤益男監訳代表「再生医学」株式会社エヌ・ティー・エス、2002年1月31日、258頁

【0012】

【非特許文献2】

Joel D.Stitzel, Kristin J.Pawlowski, Gary E.Wnek, David G.Simpson, Gary L.Bowlin著、Journal of Biomaterials Applications 2001,16巻

, (米国), 22-33

【0 0 1 3】

【非特許文献 3】

Michael Bognitzki, Wolfgang Czado, Thomas Frese, Andreas Schaper, Michael Hellwig, Martin Steinhart, Andreas Greiner, Joachim H. Wendroff 著、Advanced Materials 2001, 13巻、(米国), 70-72

【0 0 1 4】

【非特許文献 4】

Michael Bognitzki, Thomas Frese, Martin Steinhart, Andreas Greiner, Joachim H. Wendroff 著、Polymer Engineering and Science 2001, 41巻、(米国), 982-989

【0 0 1 5】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、再生医療分野において細胞培養の基材として適している材料の提供することであり、詳細には細胞培養に必要な栄養分等を含む溶液が細胞全体に容易に移動できるような繊維、および繊維積層体を提供することにある。それにより具体的には細胞培養を長期間継続することが可能になると考えられる。この目的を達成するためには大きな表面積をもち、空隙も大きい繊維および繊維積層体であることが必要になると考えられる。また必要に応じて、親水性が付与されているほうが好ましい。また同時に本発明の他の課題は、抽出操作等の複雑な工程を必要としないで、親水性を付与された多孔質繊維積層体の製造方法を提供することにある。

【0 0 1 6】

【課題を解決するための手段】

本発明は、以下のとおりである。

1. 疎水性溶媒に溶解可能なポリマー (A) と複数の水酸基を有する有機化合物 (B) よりなり、平均繊維径が $0.1 \sim 50 \mu\text{m}$ 、空隙率が少なくとも 5 % である多孔質繊維。
2. 該疎水性溶媒がハロゲン元素含有炭化水素である 1. 記載の多孔質繊維。

3. 該有機化合物 (B) の数平均分子量が 62 以上 300 以下である 1. または 2. に記載の多孔質繊維。
4. 該疎水性溶媒が、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、プロモホルムよりなる群から少なくとも 1 種選ばれる 1. ~ 3. のいずれか 1 つに記載の多孔質繊維。
5. 該疎水性溶媒に溶解可能なポリマー (A) がポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレートよりなる群から少なくとも 1 種選ばれる 1. ~ 4. のいずれか 1 つに記載の多孔質繊維。
6. 疎水性溶媒に溶解可能なポリマー (A) と複数の水酸基を有する有機化合物 (B) よりなり、平均繊維径が 0.1 ~ 50 μm 、空隙率が少なくとも 5 % である多孔質繊維からなる繊維積層体。
7. 該疎水性溶媒がハロゲン元素含有炭化水素である 6. 記載の繊維積層体。
8. 該有機化合物 (B) の数平均分子量が 62 以上 300 以下である 6. または 7. に記載の繊維積層体。
9. 該疎水性溶媒が、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、プロモホルムよりなる群から少なくとも 1 種選ばれる 6. ~ 8. のいずれか 1 つに記載の繊維積層体。
10. 該疎水性溶媒に溶解可能なポリマー (A) がポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレートよりなる群から少なくとも 1 種選ばれる 6. ~ 9. のいずれか 1 つに記載の繊維積層体。
11. 疎水性溶媒に溶解可能なポリマー (A) と複数の水酸基を有する有機化合物 (B) を疎水性溶媒に溶解した溶液を製造する段階と、前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階、および捕集基板に累積される繊維積層体を得る段階を含む 6. ~ 10. のいずれか 1 つに記載の繊維積層体の製造方法。
12. 該疎水性溶媒がハロゲン元素含有炭化水素である 11. 記載の繊維積層体の製造方法。
13. 該疎水性溶媒が、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、プロモホルムよりなる群から少なくとも 1 種選ばれる、請求項 11. または 12. に記載の繊維積層体の製

造方法。

【0017】

【発明の実施の形態】

以下、本発明について詳述する。本発明において繊維積層体とは、得られた単数または複数の繊維が積層され、織り、編まれ若しくはその他の手法により形成された3次元の構造体を指す。具体的な繊維積層体の形態としては、例えば不織布が挙げられ、さらにそれをもとに加工したチューブ、メッシュなども再生医療分野において好ましく用いることができる。

【0018】

本発明の多孔質繊維および繊維積層体は、疎水性溶媒に溶解可能なポリマー（A）を含有する。

【0019】

本発明の疎水性溶媒とは、常温（例えば27℃）で水を5%以上溶解することができず、液体である有機物質である。本発明の疎水性溶媒としては、ハロゲン元素含有炭化水素がポリマーの溶解性が良いため好ましい。より好ましい疎水性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、プロモホルムなどを挙げることが出来る。特に好ましい疎水性溶媒は塩化メチレンである。これらの中で、揮発性溶媒を用いることもまた好ましい。ここで揮発性溶媒とは常圧での沸点が200℃以下であり、常温（例えば27℃）で液体である有機物質である。

【0020】

本発明の溶解可能とは、常温（例えば27℃）でポリマー1重量%含有する溶液が沈殿を生じずに安定に存在することを意味する。該疎水性溶媒に溶解可能なポリマー（A）としては、ポリ乳酸、ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体、ポリカプロラクトンなどの脂肪族ポリエステル、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレート、ポリメチルメタクリレート、ポリエチルメタクリレート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、ポリビニルアセテート、ポリビニルメチルエーテル、ポリ（N-ビニルピロリドン）、ポリブチレンサクシネート、およびポリエチレンサクシネート並びにこれらの共重合体などが挙げられ

る。これらのうち、疎水性溶媒に溶解可能なポリマー(A)としては、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレートが好ましい。

【0021】

本発明の多孔質繊維及び繊維積層体は、該疎水性溶媒に溶解可能なポリマー(A)を1種のみ含有しても良く、2種以上含有しても良い。

【0022】

本発明の多孔質繊維および繊維積層体は、複数の水酸基を有する有機化合物(B)を含有する。複数の水酸基を有しない有機化合物を用いると、目的とする多孔質繊維を得ることができない、またその多孔質繊維からなる繊維積層体を安定に得ることができない、また細胞培養が困難になる場合があり好ましくない。

【0023】

有機化合物(B)の数平均分子量は62以上300以下であることが好ましい。数平均分子量が300より大きいときは、多孔質繊維を形成するのが困難であり、好ましくない。また分子量が62で複数の水酸基を有する有機化合物としては、その一例としてエチレングリコールが挙げられるが、分子量が62未満で水酸基が複数ある有機化合物は実質的に存在しない。有機化合物(B)のより好ましい数平均分子量は62以上250以下である。

【0024】

このような有機化合物(B)としては、エチレングリコール、プロピレングリコール(1, 2-プロパンジオール)、1, 3-プロパンジオール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、グリセリン、ペンタエリスリトール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコールブロックポリマー等が挙げられる。

【0025】

本発明においては、その目的を損なわない範囲で、疎水性溶媒に溶解可能なポリマー(A)と複数の水酸基を有する有機化合物(B)以外の他のポリマーや他の化合物を併用(例えば、ポリマー共重合、ポリマーブレンド、化合物混合)しても良い。

【0026】

本発明の多孔質繊維および繊維積層体は平均繊維径が $0.1 \sim 50 \mu\text{m}$ である多孔質繊維より形成される。平均繊維径が $0.1 \mu\text{m}$ より小さいと、再生医療用細胞培養基材として用いるには、生体内分解性が早すぎるため好ましくない。また平均繊維径が $50 \mu\text{m}$ より大きいと細胞が接着できる面積が小さくなり好ましくない。より好ましい平均繊維径は $0.2 \sim 25 \mu\text{m}$ であり、特に好ましい平均繊維径は $0.2 \sim 20 \mu\text{m}$ である。なお繊維径とは繊維断面が円形の場合はその直径を表す。しかし時には繊維断面の形状が楕円形になることもありうる。この場合の繊維径とは、該楕円形の長軸方向の長さと短軸方向の長さの平均をその繊維径として算出する。また繊維断面が円形でも楕円形でもない時には円、または楕円に近似して繊維径を算出する。

【0027】

また本発明における多孔質繊維とは、繊維表面および繊維内部に、独立孔および／または連通孔を有する繊維を表しており、繊維内部の独立孔および／または連通孔が中空部を形成し、繊維全体として中空繊維となっていてよい。

本発明の繊維積層体は、空隙率が少なくとも5%である多孔質繊維よりなる。ここで空隙率とは無作為に切断した繊維断面において、繊維表面に達している独立孔および連通孔と、繊維内部にある独立孔および連通孔、すなわち繊維形成物質（疎水性溶媒溶解可能なポリマー（A）、有機化合物（B）および必要なその他のポリマーやその他の化合物）が存在しない空間の面積の和が、それらの空間を含めた繊維断面全体の面積に対し、少なくとも5%を占めていることを意味する。該空隙率が5%より小さいと、細胞培養時に栄養分などを含む溶液が基材内部まで十分に浸透しないため好ましくない。該空隙率は10%以上が好ましい。

【0028】

すなわち本発明の好ましい形態としては、脂肪族ポリエステル（A）と複数の水酸基を有する有機化合物よりなり、平均繊維系が $0.1 \sim 50 \mu\text{m}$ 、空隙率が少なくとも5%である多孔質繊維、およびそれからなる繊維積層体である。この脂肪族ポリエステルの代わりにポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレー

トを用いても同様に本発明の好ましい形態である。

【0029】

本発明の繊維積層体を製造する方法としては、先述の繊維径の繊維等が得られる手法であれば特に限定されないが、静電紡糸法が好ましい。以下静電紡糸法により製造する方法について詳細に説明する。

【0030】

本発明で用いる静電紡糸法では疎水性溶媒溶解可能なポリマー（A）と複数の水酸基を有する有機化合物（B）を疎水性溶媒に溶解した溶液を電極間で形成された静電場中に吐出し、溶液を電極に向けて曳糸し、形成される繊維状物質を捕集基板に累積することによって繊維積層体を得ることができる。また繊維状物質が累積される際には、すでに本発明の多孔質繊維も形成されている。繊維状物質とは既に溶液の溶媒が留去され、多孔質繊維、繊維積層体となっている状態のみならず、いまだ溶液の溶媒を含んでいる状態も示している。

【0031】

まず静電紡糸法で用いる装置について説明する。本発明で用いられる電極は、金属、無機物、または有機物のいかなるものでも導電性を示しさえすれば良い。また、絶縁物上に導電性を示す金属、無機物、または有機物の薄膜を持つものであっても良い。本発明における静電場は一对又は複数の電極間で形成されており、いずれの電極に高電圧を印加しても良い。これは例えば電圧値が異なる高電圧の電極が2つ（例えば15kVと10kV）と、アースにつながった電極の合計3つの電極を用いる場合も含み、または3本を越える数の電極を使う場合も含むものとする。

【0032】

次に静電紡糸法による本発明の製造手法について詳細に説明する。まず疎水性溶媒に溶解可能なポリマー（A）と複数の水酸基を有する有機化合物（B）を揮発性溶媒に溶解した溶液を製造する段階がある。本発明の製造方法における溶液中の疎水性溶媒に溶解可能なポリマー（A）の濃度は1～30重量%であることが好ましい。疎水性溶媒に溶解可能なポリマー（A）の濃度が1重量%より小さいと、濃度が低すぎるため繊維積層体を形成することが困難となり好ましくない

。また、30重量%より大きいと得られる繊維積層体の繊維径が大きくなり好ましくない。より好ましい疎水性溶媒に溶解可能なポリマー (A) の濃度は2～20重量%である。

【0033】

本発明における溶液中の有機化合物 (B) の濃度は2～50重量%であることが好ましい。有機化合物 (B) の濃度が2重量%より小さいと、繊維断面中の凹部および空隙部分の総面積が小さくなり、好ましくない。また、50重量%より大きいと繊維積層体の形成が困難となり好ましくない。より好ましい有機化合物 (B) の濃度は4～30重量%である。

【0034】

本発明に用いる有機化合物 (B) の沸点が低い場合、静電紡糸法にて紡糸する際に溶媒とともに一部蒸発することがある。本発明においては少なくとも供給した有機化合物 (B) のうち1重量%以上が残存していることが好ましい。より好ましい含有量は5～60重量%、更に好ましい含有量は10～60重量%である。

【0035】

本発明の静電紡糸法による繊維積層体の製造方法においては、該疎水性溶媒は単独で用いても良く、複数の揮発性溶媒を組み合わせても良い。また、本発明においては、本目的を損なわない範囲で、他の溶媒を併用しても良い。疎水性溶媒の具体例については先述のとおりである。

【0036】

次に前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階について説明する。該溶液を静電場中に吐出するには、任意の方法を用いることが出来る。例えば、一例として図1を用いて以下説明する。溶液2をノズルに供給することによって、溶液を静電場中の適切な位置に置き、そのノズルから溶液を電界によって曳糸して繊維化させる。このためには適宜な装置を用いることができ、例えば注射器の筒状の溶液保持槽3の先端部に適宜の手段、例えば高電圧発生器6にて電圧をかけた注射針状の溶液噴出ノズル1を設置して、溶液をその先端まで導く。接地した繊維状物質捕集電極5から適切な距離に該噴出ノズル1の先端を配置し、溶液2が該噴出

ノズル 1 の先端を出るときにこの先端と繊維状物質捕集電極 5 の間にて繊維状物質を形成させる。

【0037】

また当業者には自明の方法で該溶液の微細滴を静電場中に導入することもできる。一例として図 2 を用いて以下に説明する。その際の唯一の要件は液滴を静電場中に置いて、繊維化が起こりうるような距離に繊維状物質捕集電極 5 から離して保持することである。例えば、ノズル 1 を有する溶液保持槽 3 中の溶液 2 に直接、直接繊維状物質捕集電極に対抗する電極 4 を挿入しても良い。

【0038】

該溶液をノズルから静電場中に供給する場合、数個のノズルを用いて繊維状物質の生産速度を上げることできる。電極間の距離は、帯電量、ノズル寸法、紡糸液流量、紡糸液濃度等に依存するが、10 kV 程度のときには 5 ~ 20 cm の距離が適当であった。また、印加される静電気電位は、一般に 3 ~ 100 kV、好ましくは 5 ~ 50 kV、一層好ましくは 5 ~ 30 kV である。所望の電位は任意の適切な方法で作れば良い。

【0039】

上記説明は、電極が捕集基板を兼ねる場合であるが、電極間に捕集基板となりうる物を設置することで、電極と別に捕集基板を設け、そこに繊維積層体を捕集することが出来る。この場合、例えばベルト状物質を電極間に設置して、これを捕集基板とすることで、連続的な生産も可能となる。

【0040】

最後に捕集基板に累積される繊維積層体を得る段階について説明する。本発明においては、該溶液を捕集基板に向けて曳糸する間に、条件に応じて溶媒が蒸発して繊維状物質が形成される。通常の室温であれば捕集基板上に捕集されるまでの間に溶媒は完全に蒸発するが、もし溶媒蒸発が不十分な場合は減圧条件下で曳糸しても良い。この捕集基板上に捕集された時点で遅くとも本発明の多孔質繊維が形成されている。また、曳糸する温度は溶媒の蒸発挙動や紡糸液の粘度に依存するが、通常は、0 ~ 50℃である。そして多孔質繊維がさらに捕集基板に累積されて本発明の繊維積層体が製造される。

【0041】

すなわち本発明の製造方法の好ましい形態としては、脂肪族ポリエステル（A）と複数の水酸基を有する有機化合物（B）を揮発性溶媒に溶解した溶液を製造する段階と、前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階、および捕集基板に累積される繊維積層体を得る段階を含む、平均繊維径が $0.1 \sim 50 \mu\text{m}$ 、空隙率が少なくとも5%である多孔質繊維からなる繊維積層体の製造方法である。この脂肪族ポリエステルの代わりにポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレートを用いても同様に本発明の好ましい形態であり、揮発性溶媒の代わりに先述したような疎水性溶媒を用いても構わない。

【0042】

本発明によって得られる繊維積層体は、単独で用いても良いが、取扱性やその他の要求事項に合わせて、他の部材と組み合わせて使用しても良い。例えば、捕集基板として支持基材となりうる不織布や織布、フィルム等を用い、その上に繊維積層体を形成することで、支持基材と該繊維積層体を組み合わせた部材を作成することも出来る。

【0043】

本発明によって得られる繊維積層体の用途は、再生医療用の細胞培養基材に限定されるものではなく、各種フィルターや触媒担持基材など、本発明の特徴である凹部や空孔を活用できる各種用途に用いることが出来る。

【0044】

【発明の効果】

本発明は繊維径が小さく、かつ繊維表面および内部断面に凹部や空孔を有する多孔質繊維よりなる繊維積層体およびその製造方法を提供する。また本発明によって得られる繊維積層体は、非常に大きな表面積を有し、かつ空隙も多いため細胞培養の基材として用いる際に細胞が増殖しやすい。また、本発明の繊維積層体を形成するポリマーとして、特に生体内分解吸収性を有するポリマーの代表例である脂肪族ポリエステルを用いると、生体内での分解吸収性が優れ、再生医療用途の細胞培養基材に用いたときに基材ごと体内に埋め込むことが出来るなど、大変好ましい性質を示すものである。

【0045】

また、本発明によって得られる繊維積層体は、非常に大きな表面積を有し、かつ空隙も多いため、各種フィルターや触媒担持基材などに用いると、その効率を著しく改善することが出来るなど、大変好ましい性質を示すものである。

【0046】

【実施例】

以下本発明を実施例により説明するが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。また以下の各実施例、比較例における評価項目は以下のとおりの手法にて実施した。

【0047】

[空隙率]

得られた多孔質繊維または繊維積層体中の繊維断面の走査型電子顕微鏡写真（倍率10000倍）を撮影した。その断面写真から、写真紙面中の繊維断面の全体部分を切り出しその重量を測定し、次に写真紙面中の繊維の空隙部分を切り出しその重量を測定した。それらの重量から繊維1本について空隙率を算出し、その操作を $n = 5$ で行いその平均値を算出した。

【0048】

[平均繊維径]

得られた多孔質繊維または繊維積層体の表面の走査型電子顕微鏡写真（倍率2000倍）を撮影し、その写真から $n = 20$ にて繊維径を測定した平均値を算出した。

【0049】

[有機化合物（B）の定量方法]

得られた繊維積層体を重クロロホルム（ CDCl_3 ）を溶媒として 20°C で ^1H -NMR（日本電子社製 EX-270）を用いて測定を行い、用いたポリマーの化学構造と有機化合物（B）の化学構造に由来するプロトンの積分比から繊維積層体中のモル比を求め、それ元に含有量（重量%）を計算した。

【0050】

[実施例1]

ポリ乳酸（島津製作所：商品名「L a c t y 9031」）1重量部、エチレングリコール（和光純薬工業、特級）1重量部、塩化メチレン（和光純薬工業、特級）8重量部を室温（25℃）で混合し、僅かに白濁した溶液を作成した。図2にしめす装置を用いて、該溶液を繊維状物質捕集電極5に5分間吐出した。噴出ノズル1の内径は0.8mm、電圧は12kV、噴出ノズル1から繊維状物質捕集電極5までの距離は10cmであった。得られた繊維積層体を走査型電子顕微鏡（日立製作所S-2400）で測定したところ、平均繊維径は3 μ mであり、20 μ m以上の繊維は観察されなかった。空隙率は約40%であり、繊維積層体中のエチレングリコール含量は18.0重量%であった。繊維積層体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図3、4に示す。

【0051】

[実施例2]

エチレングリコールの代わりにジエチレングリコール（和光純薬工業、特級）1重量部を用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。平均繊維径は4 μ mであり、20 μ m以上の繊維は観察されなかった。空隙率は約15%であり、繊維積層体中のジエチレングリコール含量は47.9重量%であった。繊維積層体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図5、6に示す。

【0052】

[実施例3]

エチレングリコールの代わりにトリエチレングリコール（和光純薬工業、1級）1重量部を用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。平均繊維径は3 μ mであり、20 μ m以上の繊維は観察されなかった。空隙率は約15%であり、繊維積層体中のトリエチレングリコール含量は46.2重量%であった。繊維積層体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図7、8に示す。

【0053】

[実施例4]

エチレングリコールの代わりにポリエチレングリコール（平均分子量200、和光純薬工業、1級）1重量部を用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。平均繊維径は2 μ mであり、20 μ m以上の繊維は観察されなかった。空隙率は

約15%であり、繊維積層体中のポリエチレングリコール含量は50.0重量%であった。繊維積層体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図9, 10に示す。

【0054】

[実施例5]

エチレングリコールの代わりにプロピレングリコール（1, 2-プロパンジオール）（和光純薬工業、特級）1重量部を用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。平均繊維径は4 μ mであり、20 μ m以上の繊維は観察されなかった。空隙率は約15%であり、繊維積層体中の1, 2-プロパンジオール含量は15.3重量%であった。繊維積層体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図11, 12に示す。

【0055】

[実施例6]

ポリ乳酸の代わりにポリカプロラクトン（平均分子量約70000~100000、和光純薬工業）1重量部を用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。平均繊維径は4 μ mであり、20 μ m以上の繊維は観察されなかった。空隙率は約15%であり、繊維積層体中のエチレングリコール含量は16.7重量%であった。繊維積層体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図13, 14に示す。

【0056】

[実施例7]

ポリ乳酸の代わりにポリカーボネート（帝人化成：商品名「Panlite L1250」）1重量部を用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。平均繊維径は3 μ mであり、20 μ m以上の繊維は観察されなかった。空隙率は約35%であり、繊維積層体中のエチレングリコール含量は12.3重量%であった。繊維積層体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図15, 16に示す。

【0057】

[実施例8]

ポリ乳酸の代わりにポリスチレン（平均分子量250000、関東化学）1重量部を用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。平均繊維径は6 μ mであり、20 μ m以上の繊維は観察されなかった。空隙率は約35%であり、繊維積層体中のエチレングリコール含量は11.2重量%であった。繊維積層体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図17, 18に示す。

【0058】

[実施例9]

ポリ乳酸の代わりにポリアリレート（ユニチカ：商品名「U-ポリマー U-100」）1重量部を用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。平均繊維径は3 μ mであり、20 μ m以上の繊維は観察されなかった。空隙率は約35%であり、繊維積層体中のエチレングリコール含量は12.5重量%であった。繊維積層体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図19, 20に示す。

【0059】

[比較例1]

エチレングリコールを用いず、塩化メチレンを9重量部用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。平均繊維径は2 μ mであり、20 μ m以上の繊維は観察されなかった。繊維断面中には凹部や空孔部は見られず、空隙率は0%であった。繊維積層体中の有機化合物（B）の含量は0重量%であった。繊維積層体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図21, 22に示す。

【0060】

[比較例2]

エチレングリコールの代わりにポリエチレングリコール（平均分子量400、和光純薬工業、1級）1重量部を用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。平均繊維径は3 μ mであり、20 μ m以上の繊維は観察されなかった。繊維断面中には凹部や空孔部は見られず、空隙率は0%であった。繊維積層体中のポリエチレングリコール含量は50.0重量%であった。繊維積層体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図23, 24に示す。

【0061】

[比較例3]

エチレングリコールの代わりにポリエチレングリコール（平均分子量600、和光純薬工業、1級）1重量部を用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。平均繊維径は3 μ mであり、20 μ m以上の繊維は観察されなかった。繊維断面中には凹部や空孔部は見られず、空隙率は0%であった。繊維積層体中のポリエチレングリコール含量は50.0重量%であった。繊維積層体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図25、26に示す。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の製造方法のなかで、紡糸液を静電場中に吐出する静電紡糸法で用いる装置の一例である。

【図2】

本発明の製造方法のなかで、紡糸液の微細滴を静電場中に導入する静電紡糸法で用いる装置の一例である。

【図3】

実施例1で得られた繊維積層体の表面（2000倍）。

【図4】

実施例1で得られた繊維の断面（10000倍）。

【図5】

実施例2で得られた繊維積層体の表面（2000倍）。

【図6】

実施例2で得られた繊維の断面（10000倍）。

【図7】

実施例3で得られた繊維積層体の表面（2000倍）。

【図8】

実施例3で得られた繊維の断面（10000倍）。

【図9】

実施例4で得られた繊維積層体の表面（2000倍）。

【図10】

実施例4で得られた繊維の断面（10000倍）。

【図 1 1】

実施例 5 で得られた繊維積層体の表面（2 0 0 0 倍）。

【図 1 2】

実施例 5 で得られた繊維の断面（1 0 0 0 0 倍）。

【図 1 3】

実施例 6 で得られた繊維積層体の表面（2 0 0 0 倍）。

【図 1 4】

実施例 6 で得られた繊維の断面（1 0 0 0 0 倍）。

【図 1 5】

実施例 7 で得られた繊維積層体の表面（2 0 0 0 倍）。

【図 1 6】

実施例 7 で得られた繊維の断面（1 0 0 0 0 倍）。

【図 1 7】

実施例 8 で得られた繊維積層体の表面（2 0 0 0 倍）。

【図 1 8】

実施例 8 で得られた繊維の断面（1 0 0 0 0 倍）。

【図 1 9】

実施例 9 で得られた繊維積層体の表面（2 0 0 0 倍）。

【図 2 0】

実施例 9 で得られた繊維の断面（1 0 0 0 0 倍）。

【図 2 1】

比較例 1 で得られた繊維積層体の表面（2 0 0 0 倍）。

【図 2 2】

比較例 1 で得られた繊維の断面（1 0 0 0 0 倍）。

【図 2 3】

比較例 2 で得られた繊維積層体の表面（2 0 0 0 倍）。

【図 2 4】

比較例 2 で得られた繊維の断面（1 0 0 0 0 倍）。

【図 2 5】

比較例 3 で得られた繊維積層体の表面（2 0 0 0 倍）。

【図 2 6】

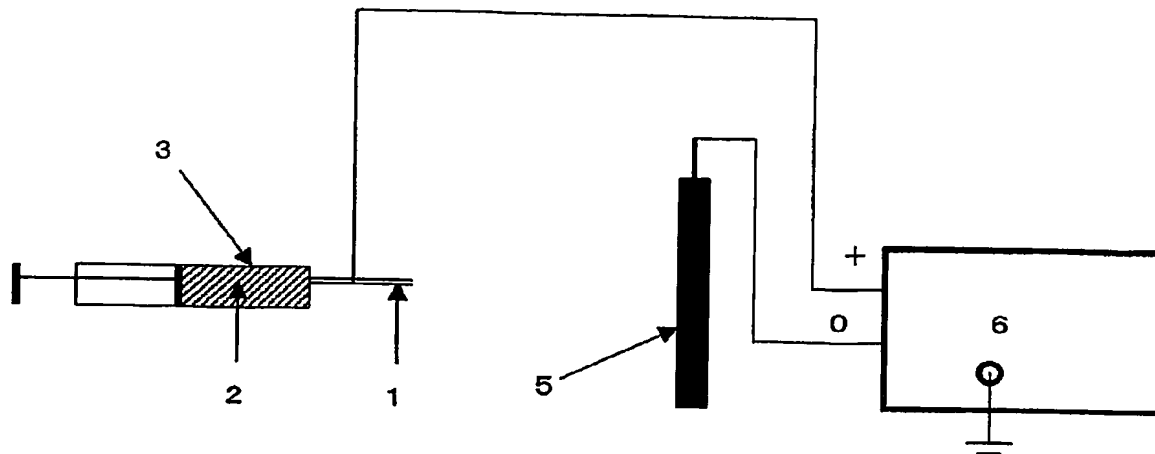
比較例 3 で得られた繊維の断面（1 0 0 0 0 倍）。

【符号の説明】

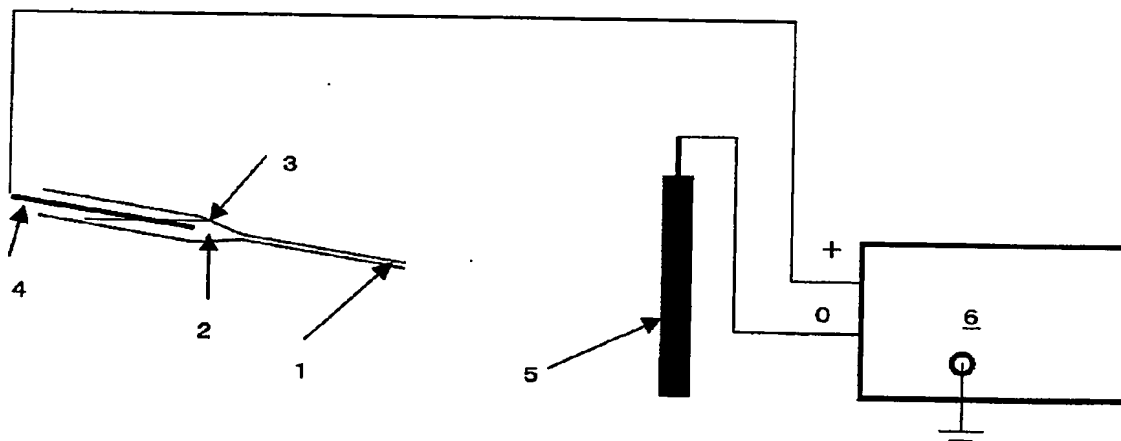
1. 噴出ノズルまたはノズル
2. 紡糸液
3. 紡糸液保持槽
4. 電極
5. 繊維状物質捕集電極
6. 高電圧発生器

【書類名】 図面

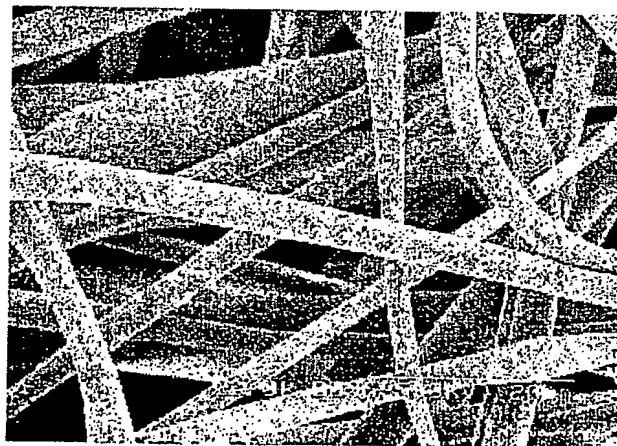
【図 1】



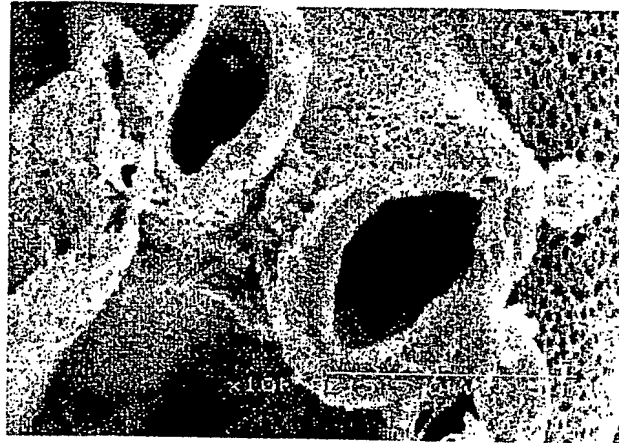
【図 2】



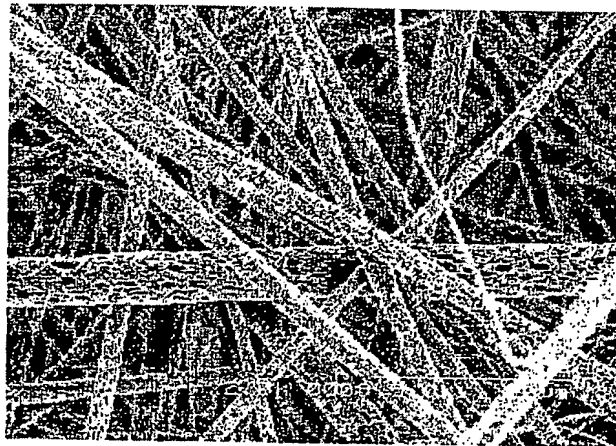
【図 3】



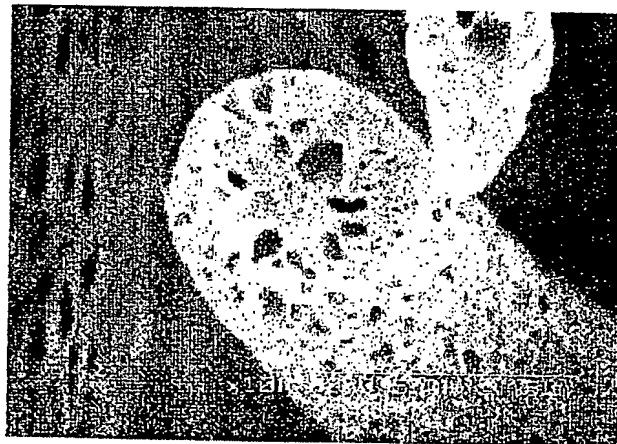
【図 4】



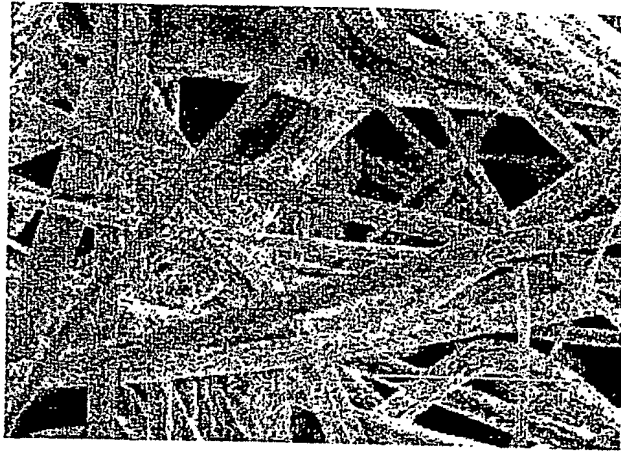
【図 5】



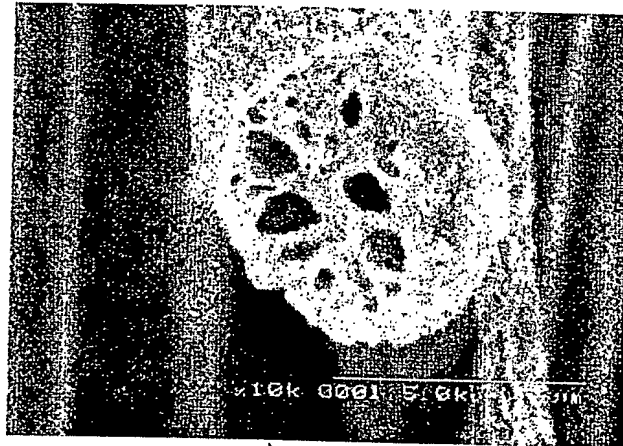
【図 6】



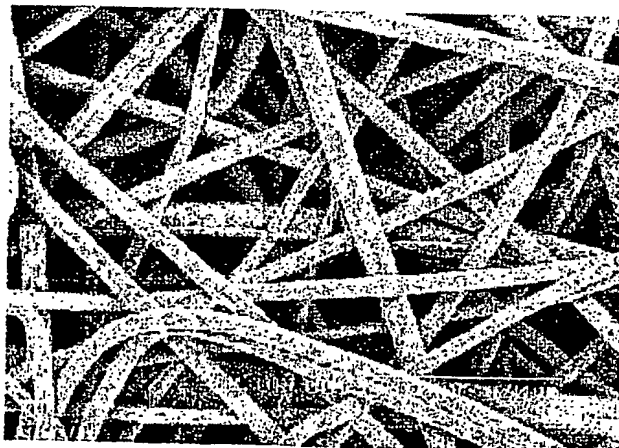
【図 7】



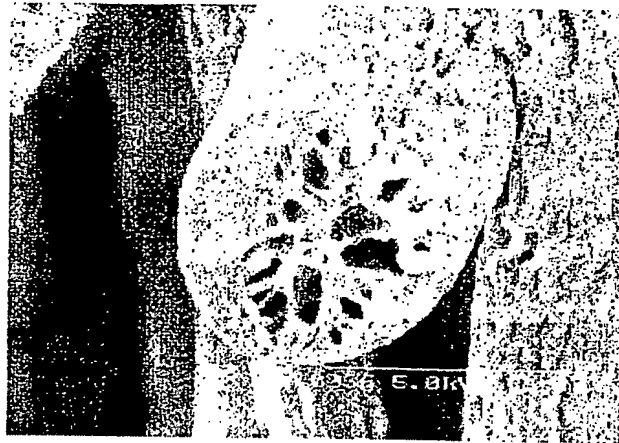
【図 8】



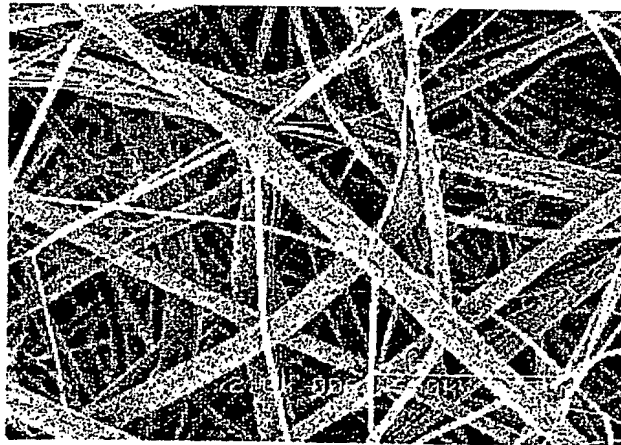
【図 9】



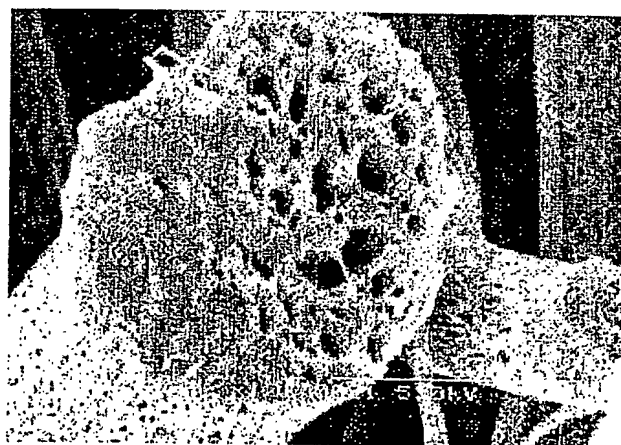
【図 10】



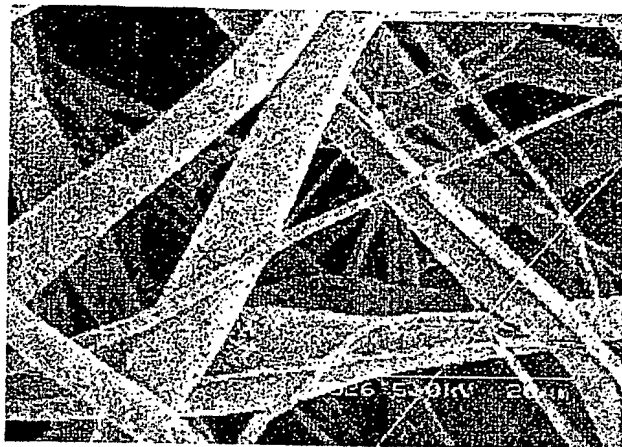
【図 11】



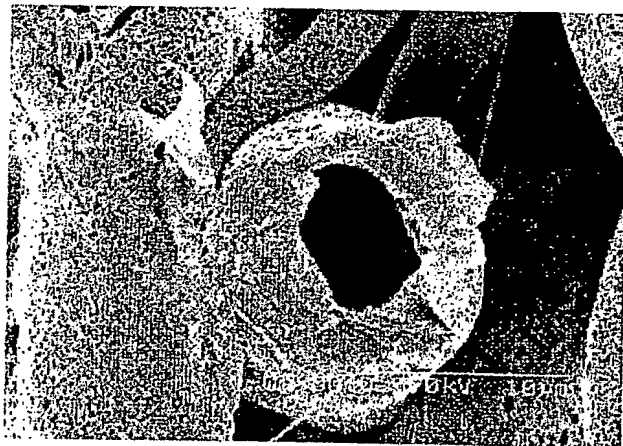
【図 12】



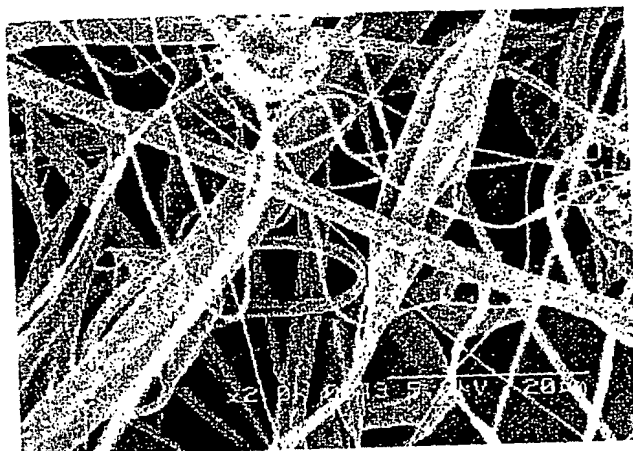
【図 13】



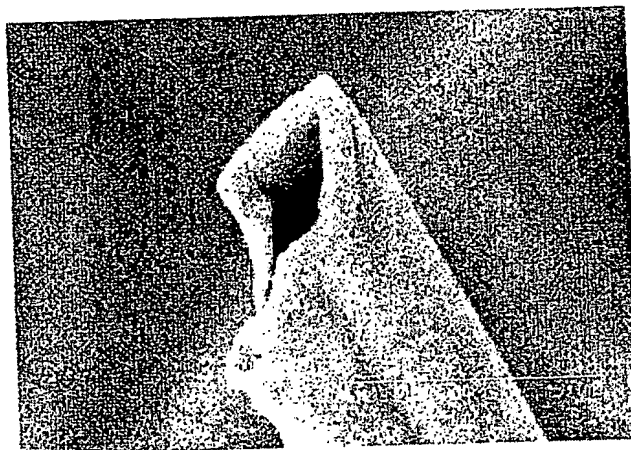
【図 14】



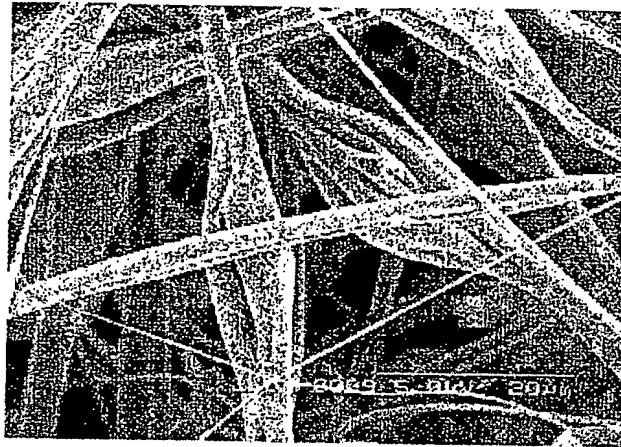
【図15】



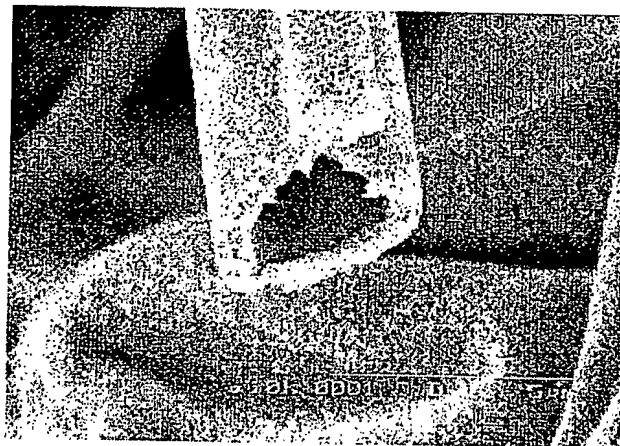
【図16】



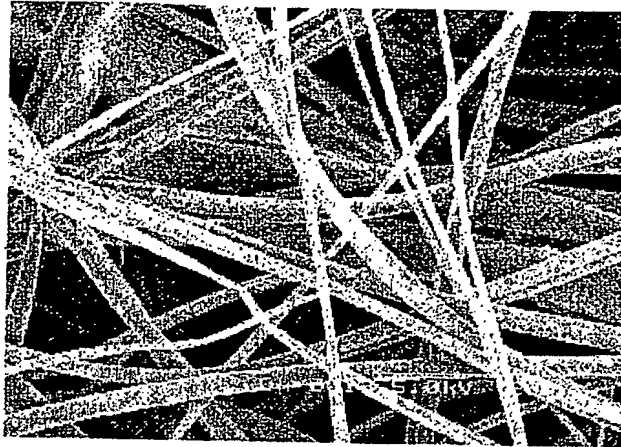
【図 17】



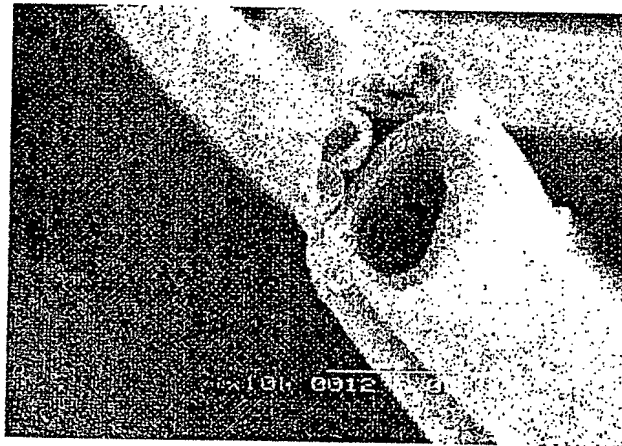
【図 18】



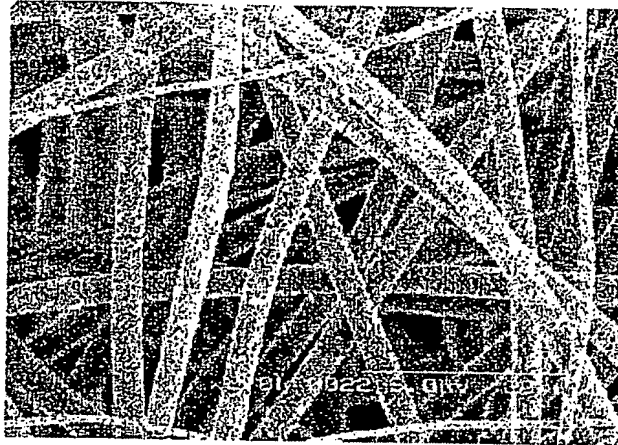
【図 19】



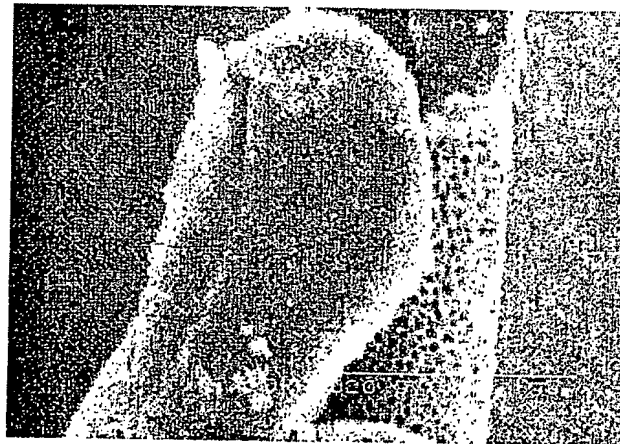
【図 20】



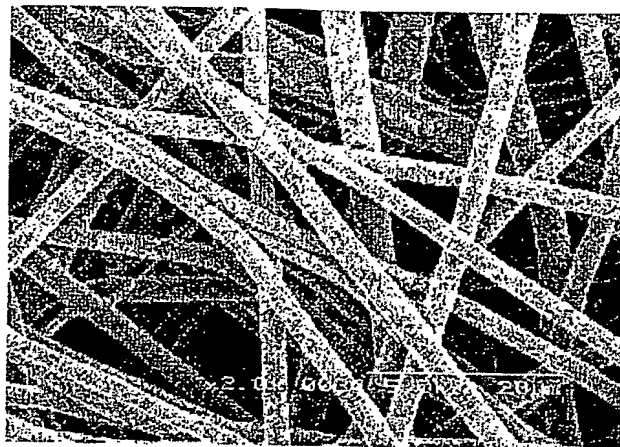
【図 21】



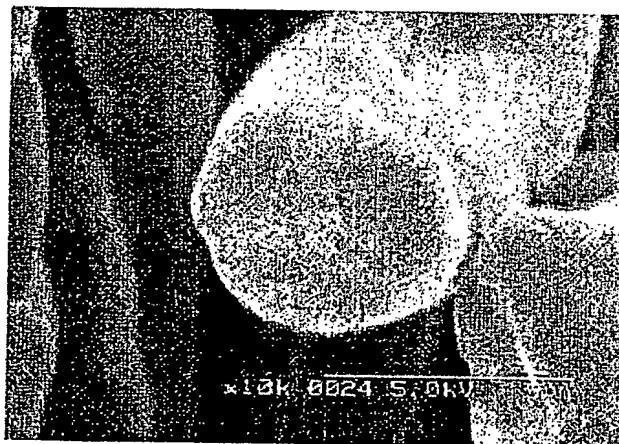
【図 22】



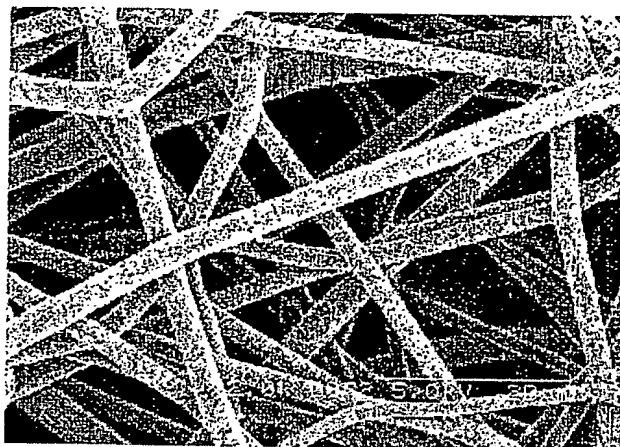
【図 23】



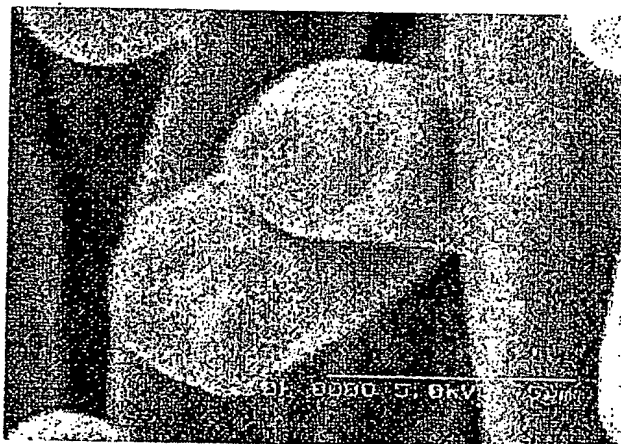
【図 24】



【図 25】



【図 26】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 再生医療分野において細胞培養の基材として適している大きな表面積をもち、空隙も大きく、親水性を制御することができる繊維および繊維積層体を提供することである。また同時に本発明の他の課題は、抽出操作等の複雑な工程を必要としないで、親水性を制御することができる多孔質繊維積層体の製造方法を提供することである。

【解決手段】 疎水性溶媒に溶解可能なポリマー（A）と複数の水酸基を有する有機化合物（B）よりなり、平均繊維径が $0.1 \sim 50 \mu\text{m}$ 、空隙率が少なくとも5%であるである多孔質繊維、およびそれからなる繊維積層体。並びに、疎水性溶媒に溶解可能なポリマー（A）と複数の水酸基を有する有機化合物（B）を疎水性溶媒に溶解した溶液を製造する段階と、前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階、および捕集基板に累積される繊維積層体を得る段階を含む上記繊維積層体の製造方法。

【選択図】 図1

特願2003-094176

出願人履歴情報

識別番号

[000003001]

1. 変更年月日

1990年 8月28日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

氏 名

帝人株式会社